

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 39 43 424 A 1

51 Int. Cl.⁵:
A61 K 31/19

21 Aktenzeichen: P 39 43 424.9
22 Anmeldetag: 30. 12. 89
43 Offenlegungstag: 4. 7. 91

DE 39 43 424 A 1

71 Anmelder:

Nephro-Medica pharmazeutische
Vertriebsgesellschaft mbH, 6307 Linden, DE

72 Erfinder:

Gretz, Norbert, Dr., 6800 Mannheim, DE

56 Entgegenhaltungen:

DE 23 35 215 B2
DE 30 15 076 A1
DE 27 12 777 A1
DE 25 31 299 A1
DE 25 16 027 A1
DE-OS 23 35 216

US-Z: WALSER, Mack. et al.: J. Clin. Invest. 52, 1973,
S. 2865-2877;
WALSER, Mack.: Life Sciences, Vol. 17, 1977,
S. 1011-1020;

HEIDLAND, A.: Keto Analoge zur
Urämiebehandlung. Praxis-Kurier, 41, 17, 1975 oder:
Walser, McK.: Ketoacids in the Treatment of Uremia.
Clin. Nephrology, 3, 180-186 oder: Kopple, J.D.
Swend-seid, M.E.: Amino Acid and Keto Acid Diets
for Therapy in Renal Failure. Nephron, 18, 1-12, 1977;
DALTON, N. u.a.: in Branched Chain Amino and Keto
Acids in Health and Disease, Karger, Ed., Basel 1984,
S. 423-432, insbes. Tab. I;
WALKER, S. und BODE, J.C.: Med. Klinik 81, 1986,
S. 567-571, insbes. Tab. 3;
KLEINBERGER, G.: Krankenhausarzt 57, 1984,
S. 1037-1045, insbes. Tab. 1-3;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Infusions- und Injektionslösung zur intravenösen Verabreichung

57 Infusions- und Injektionslösung zur intravenösen Verabreichung, enthaltend eine alpha-Ketocarbonsäure oder ein alpha-Ketocarbonsäurengemisch, als Substitution von Aminosäuren als nutritiv wirksame Substanzen zur Proteinbiosynthese in Lösungen zur parenteralen Ernährung, sowie gegebenenfalls zusätzlich Kohlenhydrate, organische Säuren bzw. Salze derselben und gegebenenfalls weitere Zusätze.

DE 39 43 424 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von alpha-Ketocarbonsäuren als nutritiv wirksame Substanz (= Nährstoff) bei wäßrigen Infusions- und Injektionslösungen zur intravenösen Verabreichung bei der parenteralen Ernährung.

Das Verfahren der parenteralen Ernährung, das heißt, künstliche Ernährung unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes, findet weltweit bei unterschiedlichsten Krankheitsformen Anwendung. Man versteht unter parenteraler Ernährung die Zufuhr von Nährstoffen auf intravenösem Weg, also unter Umgehung der Verdauung und Resorption im Magen-Darm-Trakt. Da hierbei Nährstoffe unmittelbar ins Blut gelangen, kann man zur parenteralen Ernährung nur die Grundbausteine der Nahrungsmittel verwenden.

Das Ziel der parenteralen Ernährung ist die Bereitstellung der notwendigen Energieträger (Brennstoffe), also von Kalorien (1 kcal = 4,18 kJ) und die Erhaltung des Eiweißbestandes durch Infusion nutritiv wirksamer Substanzen wie z. B. Aminosäuren, Fett bzw. Fettsäuren und Kohlenhydraten. Die Aminosäuren dienen dabei dem Eiweißaufbau und nur im Notfall der Energiegewinnung, üblicherweise über den Weg der Glukoneogenese, während die Kohlenhydrate und das Fett bzw. die Fettsäuren die für die Lebensvorgänge notwendigen Kalorien bereitstellen.

Die parenterale Ernährung hat zu den enormen Fortschritten der Medizin in den letzten Jahren entscheidend beigetragen, vor allem auf dem Gebiet der Chirurgie. Patienten mit ungenügender oraler Nahrungsaufnahme durch Resorptionsstörungen, Operationen am Magen-Darm-Trakt oder im Koma können über längere Zeit nur durch Infusion von Nährlösungen in qualitativ ausreichender Zusammensetzung am Leben erhalten werden.

Anforderungen an Infusions- und Injektionslösungen zur parenteralen Ernährung sind, daß die Inhaltsstoffe möglichst physiologisch sind und enterale Ernährungsformen vollständig ersetzen können, also die Zusammensetzung der Nährstoffe so gestaltet ist, daß die Funktion des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels gewährleistet ist. Besonders im Hinblick auf den Proteinstoffwechsel ergeben sich Anforderungen in der Weise, daß die Inhaltsstoffe in Form essentieller Aminosäuren, die der Organismus nicht synthetisieren kann, zur Verfügung gestellt werden, um eine Proteinbiosynthese sicherzustellen.

Auf dem Markt stehen heute eine Vielzahl von Infusions- und Injektionslösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung zur Verfügung, die, langfristig verabreicht, Patienten vollständig und kalorisch ausreichend intravenös ernähren können. Jedoch ist bis heute eine adäquate parenterale Ernährung bei bestimmten Erkrankungen, wie z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz, problematisch.

Aufgrund der insuffizienten Nierenfunktion ist bei Nierenkranken der Organismus mit harnpflichtigen Substanzen, vor allem stickstoffhaltige Abbauprodukte des Proteinstoffwechsels, in besonderem Maße belastet. Bei der vollständigen parenteralen Ernährung nierenkranker Patienten wurden bisher notwendigerweise immer Gemische essentieller Aminosäuren in den Infusions- und Injektionslösungen eingesetzt, um eine Proteinbiosynthese zu gewährleisten. Das hat zur Folge, daß der niereninsuffiziente Organismus zusätzlich mit stickstoffhaltigen Substanzen (essentielle Aminosäuren) belastet wird, deren Abbauprodukte, vor allem Harnstoff, das klinische Bild der Niereninsuffizienz verschlechtern.

Ein weiterer bedeutender technischer Nachteil aminosäuren- und kohlenhydrathaltiger (z. B. Glukose) Infusions- und Injektionslösungen zur parenteralen Ernährung liegt darin, daß die Aminogruppen der Aminosäuren mit den Keto-, Aldehyd- oder Carbonylgruppen der Kohlenhydrate (reduzierende Zucker, wie z. B. Glukose, Galaktose oder Fruktose) chemisch reagieren. Diese bereits 1912 durch Maillard beschriebene Reaktion wird als nichtenzymatische Bräunungsreaktion oder Maillard-Reaktion bezeichnet. Es bilden sich sogenannte Melanoide, braune stickstoffhaltige, zum Teil toxische Polymerisationsprodukte mit einem Molekulargewicht bis zu 300 000 Dalton. Durch die Maillard-Reaktion werden vor allem die essentiellen Aminosäuren zerstört. Die Reaktion verläuft in wäßrigen Lösungen abhängig vom pH-Wert (alkalisch: schnell; sauer: verlangsamt) und der Temperatur (bei 0°C sehr langsam, über 90°C sehr schnell). Dies hat zur Folge, daß die unumgänglich notwendige Sterilisation mit Hitze von wäßrigen Aminosäuren-Kohlenhydrat-Gemischen nicht möglich ist.

Zur Lösung dieses Problems wird in der Praxis die Trennung der Aminosäurenlösung und der Kohlenhydratlösung in einzelne Behältnisse und Sterilisation in diesen getrennten Behältnissen vorgenommen. Das Mischen der beiden getrennten Lösungen über einen die beiden Lösungen verbindenden Konnektor erfolgt unmittelbar vor der intravenösen Verabreichung. Daraus ergeben sich Nachteile in der technischen Handhabung und Herstellung solcher Infusions- und Injektionslösungen. Alternativ ist die alternierende Verabreichung aminosäurehaltiger Lösungen zur Sicherstellung der Proteinbiosynthese und kohlenhydrathaltiger Lösungen zur Sicherstellung der Energieversorgung. Der damit, im Vergleich zu Infusions- und Injektionslösungen in einem Behältnis, verbundene höhere technische Aufwand, ergibt auch höhere Herstellkosten und somit höhere Preise.

Daher besteht nach wie vor ein erheblicher Bedarf an nutritiv wirksamen Infusions- und Injektionslösungen, die über längere Zeit an niereninsuffiziente Patienten verabreicht werden können, die einen wirksamen nutritiven Effekt im Sinne einer Sicherstellung von Proteinbiosynthese und Energieversorgung bei den Patienten gewährleisten, den niereninsuffizienten Organismus nicht zusätzlich mit stickstoffhaltigen Substanzen, wie z. B. Aminosäuren, belasten und die des weiteren technisch einfach zu produzieren und technisch einfach in der Handhabung der Verabreichung sind.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe ist es, nutritiv wirksame Infusions- und Injektionslösungen zur Verfügung zu stellen, die über längere Zeit an niereninsuffiziente Patienten intravenös verabreicht werden können, ohne daß auf die nutritiven Inhaltsstoffe zurückzuführende Komplikationen, vor allem in Form von Stickstoffbelastungen auftreten, wobei die bei bisher bekannten Infusions- und Injektionslösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung auftretenden Komplikationen der Stickstoffbelastung vermieden werden und sowohl ein ausreichender wirksamer nutritiver Beitrag für den Patienten in Form einer adäquaten Proteinbiosynthese und adäquaten Energieversorgung gewährleistet werden, als auch eine einfache technische Produktion

und Handhabung bei der Verabreichung sicherstellen.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäße Infusions- und Injektionslösung zur intravenösen Verabreichung, enthaltend gegebenenfalls weitere Zusätze, wie z. B. Elektrolyte, Kohlenhydrate oder Fette bzw. Fettsäuren, gelöst, gekennzeichnet durch einen Gehalt wenigstens einer physiologischen metabolisierbaren alpha-Ketocarbonsäure (synonym: alpha-Ketosäure) oder einem Gemisch solcher alpha-Ketocarbonsäuren als nutritiv wirksame Substanz, ausgewählt aus der Gruppe alpha-Ketoglutarat, Pyruvat, alpha-Ketosuccinat, alpha-Ketoadipat, alpha-Keto-(methyl-)butyrat, alpha-Keto-(methyl-)valerianat, Phenylpyruvat oder Mercaptopyruvat, vorzugsweise aus der Gruppe alpha-Ketoglutarat, Pyruvat, alpha-Ketosuccinat, in einer Konzentration von 1 bis 500 g/l und einen Energiegehalt (Brennwert) im Bereich von 100 bis 10 000 kJ/l.

Bei Verwendung eines Gemisches von alpha-Ketosäuren als nutritiv wirksame Substanzen in Infusions- und Injektionslösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung in der Konzentration von 1 bis 500 g/l, sind die folgenden alpha-Ketosäuren vorzugsweise in den folgenden relativen Mengen enthalten:

| | | |
|-------------------------------|--------------------------|----|
| alpha-Ketoglutarat | 0 bis 45 Gew.-Teile | |
| Pyruvat (alpha-Ketopropionat) | 0 bis 45 Gew.-Teile | 15 |
| alpha-Ketosuccinat | 0 bis 45 Gew.-Teile | |
| 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat | 6 bis 9 Gew.-Teile | |
| 4-Methyl-alpha-Ketovalerianat | 9 bis 13,5 Gew.-Teile | |
| 3-Phenylpyruvat | 0 bis 9,5 Gew.-Teile | 20 |
| 3-Methyl-alpha-Ketobutyryl | 13,5 bis 20,5 Gew.-Teile | |
| alpha-Ketoadipat | 0 bis 10 Gew.-Teile | |
| alpha-Ketobutyryl | 0 bis 10 Gew.-Teile | |

Bei den erfindungsgemäß eingesetzten alpha-Ketosäuren-Gemischen ist es wesentlich, daß entsprechend dem Muskelaminosäurenmuster niereninsuffizienter Patienten bestimmte Verhältnisse von 3-Methyl-alpha-Ketobutyryl : 4-Methyl-alpha-keto-valerianat : 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat eingehalten werden. So sollte dieses Verhältnis derart sein, daß die Konzentration von 3-Methyl-alpha-Ketobutyryl größer als 4-Methyl-alpha-keto-valerianat größer als 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat ist. Vorzugsweise sollte das Verhältnis der alpha-Ketosäuren 3-Methyl-alpha-Ketobutyryl : 4-Methyl-alpha-keto-valerianat : 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat 2,25 : 1,5 : 1 betragen.

Bei der Anwendung von erfindungsgemäßen alpha-ketosäurehaltigen Infusions- und Injektionslösungen ergeben sich folgende Vorteile:

Alpha-Ketosäuren (= alpha-Ketocarbonsäuren) sind die Ketoanalogen essentieller und nichtessentieller Aminosäuren, das heißt, daß die Aminogruppen der Aminosäuren durch Transaminierungsreaktionen durch eine Ketogruppe substituiert sind. Diese Reaktionen finden physiologisch im Organismus statt. Die alpha-Ketosäuren sind somit vollkommen physiologische Substanzen, deren biochemische Stoffwechselwege hinreichend bekannt sind. In der Tabelle 1 sind die bei der erfindungsgemäßen Verwendung zur Anwendung, als einzelne oder in Form von Gemischen, kommenden nutritiv wirksamen alpha-Ketosäuren als Ketoanalogen ihrer korrespondierenden Aminosäuren zugeordnet.

Tabelle 1, Ketoanaloge (alpha-Ketosäuren) der Aminosäuren

| Ketoanalog | Aminosäure | |
|-------------------------------|--------------|----|
| alpha-Ketoglutarat | Glutamat | |
| Pyruvat (alpha-Ketopropionat) | Alanin | |
| alpha-Ketosuccinat | Arginin | |
| 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat | Isoleucin | 50 |
| 4-Methyl-alpha-Ketovalerianat | Leucin | |
| 3-Phenylpyruvat | Phenylalanin | |
| 3-Methyl-alpha-Ketobutyryl | Valin | |
| alpha-Ketoadipat | Lysin | 55 |
| alpha-Ketobutyryl | Threonin | |

Von Bedeutung ist, daß nicht die essentiellen Aminosäuren gelöst als ganzes Molekül, sondern ihr entsprechendes Kohlenstoffgerüst essentiell ist, also vom Organismus nicht synthetisiert werden kann. Da alpha-Ketosäuren keinen Stickstoff enthalten, können daraus auch keine stickstoffhaltigen Abbauprodukte entstehen. Alpha-Ketosäuren helfen dem Organismus, die stickstoffhaltigen Metaboliten zu reutilisieren und daraus wieder lebenswichtiges Protein zu synthetisieren. Dies führt zu einer vollwertigen Proteinversorgung bei minimierter Stickstoffzufuhr.

Durch endogene Aminierung werden aus Ketoanalogen, als Vorstufen der Aminosäuren, die entsprechenden Aminosäuren, je nach Bedarf gebildet. Überraschenderweise wurde auch festgestellt, daß endogen essentielle Aminosäuren aus ihren analogen alpha-Ketosäuren, wenn diese anstelle der essentiellen Aminosäuren als Leber- oder Muskelperfusion verabreicht werden, gebildet werden (vergl.: Walser, McK., Lund, P., Ruder-mann, N.B.,

Coulter, A.W.: Synthesis of Essential Amino Acids from their Alpha-Ketoanalogues by Perfused Rat Liver and Muscle. J. Clin. Invest., 52, 2865—2877, 1973).

Dieser seit Jahren bekannte Effekt wird therapeutisch mit Erfolg insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten genutzt, denen oral alpha-Ketosäuren verabreicht werden, die endogen in Aminosäuren umgewandelt werden, die für die Proteinbiosynthese genutzt werden, dadurch endogen Stickstoff binden, wodurch die Belastung des niereninsuffizienten Organismus mit harnpflichtigen, vor allem stickstoffhaltigen Substanzen vermindert wird (vergl. z. B.: Heidland, A.: Keto-Analoga zur Urämiebehandlung. Praxis-Kurier, 41, 17, 1975 oder: Walser, McK.: Ketoacids in the Treatment of Uremia. Clin. Nephrology, 3, 180—186 oder: Kopple, J.D., Swendseid, M.E.: Amino Acid and Keto Acid Diets for Therapy in Renal Failure. Nephron, 18, 1—12, 1977).

Derselbe positive Effekt kann auch bei der intravenösen Verabfolgung von alpha-Ketosäuren erzielt werden. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, daß bei niereninsuffizienten Patienten speziell die essentiellen verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin, aber auch Lysin, Tyrosin (Synthese aus Phenylalanin), Threonin und die nicht-essentiellen Aminosäuren Serin, Glycin und Alanin (Synthese aus Pyruvat), sowie Ornithin und Glutamin (beide synthetisiert aus Glutamat) im Verhältnis zu den übrigen Aminosäuren in zu geringer Konzentration vorhanden sind, das heißt, daß Aminosäurenimbilanzen vorhanden sind, die ein Proteinbiosynthese inhibieren.

Durch die erfindungsgemäße Verwendung der Infusions- und Injektionslösung mit einem Gemisch der in Tabelle 1 aufgeführten alpha-Ketosäuren und den in Beispiel 1 aufgezeigten Mengenverhältnissen ist es somit möglich, alle o. g. Aminosäurendefizite auszugleichen und dadurch einen wirksamen nutritiven Beitrag im Sinne einer Sicherstellung einer adäquaten Proteinbiosynthese für niereninsuffiziente Patienten, ohne zusätzliche Stickstoffbelastung, zu gewährleisten. Durch Zusatz z. B. eines Kohlenhydrats wie Glukose zu dieser Lösung, in einer Konzentration von z. B. 220 g/l, wird auch eine ausreichende Energieversorgung des Patienten gewährleistet.

Aminosäurendefizite werden durch die erfindungsgemäße Verwendung der Infusions- und Injektionslösung nicht nur durch die Synthese der Aminosäuren aus den analogen alpha-Ketosäuren ausgeglichen, sondern darüber hinaus erfolgt ein verminderter Abbau vorhandener Aminosäuren durch eine genügend hohe Konzentration der analogen alpha-Ketosäuren. Der Grund hierfür liegt darin, daß der Abbau von Aminosäuren physiologischerweise zunächst in einer Transaminierungsreaktion zu den analogen alpha-Ketosäuren erfolgt, die bei entsprechend hoher Konzentration, über eine in der Biochemie üblichen Produkthemmung, den weiteren Abbau von Aminosäuren inhibieren.

Neben des bereits aufgeführten Vorteils der vermiedenen zusätzlichen Stickstoffbelastung bei der erfindungsgemäßen Verwendung von alpha-Ketosäuren im Vergleich zu Aminosäuren als nutritiv wirksame Substanz in Infusions- und Injektionslösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung, ergeben sich weitere Vorteile in der Weise, daß durch alpha-Ketosäuren, insbesondere alpha-Ketoglutarat, Pyruvat und alpha-Ketosuccinat, keine Aminosäurenimbilanzen induziert werden. Dies ergibt sich aus der Stoffwechselstellung dieser Substanzen. Im Citratzyklus (= Krebszyklus nach H.A. Krebs, Oxford, Nobelpreis 1954), in den der Kohlenhydrat-, Eiweiß- bzw. Aminosäuren- und Fettstoffwechsel in Form des Pyruvats oder der aktivierten Essigsäure einmünden, nehmen diese alpha-Ketosäuren eine dominierende Schlüsselstellung ein, indem der intermediäre Stoffwechsel dieser Nährstoffe somit über diese alpha-Ketosäuren als Zwischenprodukt abläuft. Durch das beim Abbau entstehende Bikarbonat wird die renale Acidose günstig beeinflusst. Darüber hinaus erfolgt auch der Abbau aller übrigen in Tabelle 1 aufgeführten alpha-Ketosäuren zu Pyruvat oder zur aktivierten Essigsäure. Aufgrund der dadurch gegebenen vielfältigen Stoffwechselmöglichkeiten erfolgt eine Aminierung somit nur bei entsprechendem Bedarf.

Durch diese physiologische Stellung dieser alpha-Ketosäuren im Intermediärstoffwechsel ist die pharmakologisch toxische Unbedenklichkeit gewährleistet. Die Nachteile der Induktion von Aminosäurenimbilanzen, deren Gefahr vor allem bei niereninsuffizienten Patienten erhöht ist, da außer den essentiellen Aminosäuren auch bestimmte nicht-essentielle Aminosäuren in nicht ausreichender Konzentration vorhanden sind, und die bei der Verwendung bisher bekannter Aminosäurengemische in Infusions- und Injektionslösungen auftraten, werden durch die Verwendung von alpha-Ketosäuren als Aminosäurenersatz vermieden.

Ein bedeutender technischer Vorteil ergibt sich bei der erfindungsgemäßen Verwendung alpha-ketosäurenhaltiger Infusions- und Injektionslösungen im Vergleich zu aminosäurehaltigen Infusions- und Injektionslösungen, wenn üblicherweise ein Kohlenhydratzusatz als Energielieferant in solchen Infusions- und Injektionslösungen erwünscht wird, da alpha-Ketosäuren aufgrund einer fehlenden Aminogruppe, im Gegensatz zu Aminosäuren, mit Kohlenhydraten keine nicht-enzymatische Bräunungsreaktion (Maillard-Reaktion) eingehen. Daher können alpha-ketosäurenhaltige Infusions- und Injektionslösungen mit einem Kohlenhydratanteil einfach hergestellt werden. Das Ketosäurengemisch kann problemlos zusammen mit dem Kohlenhydratgemisch in einem einzigen Behälter hergestellt, hitzesterilisiert (autoklaviert) und gelagert werden. Die Bildung toxischer Melanoide wird vermieden. Des weiteren ist die technische Handhabung bei der Verabreichung der Infusions- und Injektionslösungen einfach und damit sicher in der Anwendung, da im Gegensatz zu aminosäuren- mit kohlenhydrathaltigen Infusions- und Injektionslösungen, ein unmittelbar vor der Verabreichung zu erfolgendes Mischen aus zwei Kompartimenten, entfällt.

Somit ergeben sich bei der erfindungsgemäßen Verwendung von alpha-Ketosäuren als nutritiv wirksame Substanz in Infusions- und Injektionslösungen anstatt der bisher verwendeten Aminosäuren alle die diesbezüglich für die bisher verwendeten Aminosäuren bekannten positiven Eigenschaften ohne deren Nachteile. Die neue Infusions- und Injektionslösung ist hervorragend für die intravenöse Verabfolgung geeignet.

Die neue Infusions- und Injektionslösungen umfassen dieselben Komponenten wie bereits bekannte Infusions- und Injektionslösungen zur intravenösen Applikation, jedoch mit der Ausnahme, daß die Aminosäuren zur Sicherstellung eine adäquaten Proteinbiosynthese teilweise bis vollständig durch alpha-Ketosäuren ersetzt sind

und zusätzlich ein Kohlenhydrat zur adäquaten Energieversorgung in der Lösung enthalten sein kann.

Die Herstellung der neuen Infusions- und Injektionslösungen kann nach den bekannten Verfahren zur Herstellung von intravenös zu verabreichenden Infusions- und Injektionslösungen zur parenteralen Ernährung erfolgen.

Die zur Anwendung kommenden alpha-Ketosäurenkonzentrationen sind abhängig von dem Ernährungszustand des Patienten. Sie liegen im Bereich von 1 bis 500 g/l, vorteilhafterweise im Bereich von 5 bis 250 g/l, insbesondere 10 bis 100 g/l.

Der Energiegehalt der erfindungsgemäßen Infusions- und Injektionslösung beträgt vorteilhafterweise 100 bis 10 000 kJ/l, insbesondere 2000 bis 6000 kJ/l.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Lösung liegt im Bereich von 4,8 bis 8,4.

Alpha-Ketosäuren sind leicht erhältliche Handelsprodukte. Im Chemikalienhandel sind die genannten alpha-Ketosäuren mit einem Reinheitsgrad von mehr als 99% erhältlich. Die Gewinnung erfolgt technisch oder mikrobiologisch.

Wenn die erfindungsgemäßen Infusions- und Injektionslösungen neben alpha-Ketosäuren auch Aminosäuren und/oder Peptide und/oder Proteine als weitere fakultative, nutritiv wirksame Substanzen, die die Proteinbiosynthese beeinflussen, enthält, so beträgt das Mengenverhältnis vorteilhafterweise 1 : 3 bis 3 : 1. Die Infusions- und Injektionslösung kann aber gewünschtenfalls auch nicht nur Aminosäuren, sondern z. B. Fette, Fettsäuren und Kohlenhydrate wie z. B. Glukose, Fruktose oder andere Zucker, Sorbit, Xylit, Mannit oder andere Zuckeralkohole, Glycerin, Zuckerpolymere, Gelatine, Glycole, Glycerophosphate, Kohlenhydratpolymere, Hydroxyethylstärke oder Dextrane als weitere, fakultativ nutritiv wirksame Substanz(en), die als Energielieferanten dienen, enthalten.

Die Elektrolytsalze können in bekannter Weise in Form des Acetats, Laktats, Karbonats, Bikarbonats, Sulfats, Hydroxids und/oder Chlorids vorliegen.

Die Elektrolytzusätze, vorzugsweise Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und Zink können in, für Infusionslösungen üblichen Konzentrationen enthalten sein.

Des weiteren kann die Lösung bis 250 mmol/l Ionen ausgewählt aus der Gruppe Lactationen, Acetationen und bis 1500 mmol/l Bicarbonationen enthalten.

Die alpha-Ketosäuren können auch in Form ihrer Natrium-, Kalium-, Magnesium- und/oder Calciumsalze verwendet werden. Durch die Verwendung solcher alpha-Ketosäurensalze vermindert sich in der fertigen Dialysierlösung der notwendige Anteil an Chloridionen (korrespondierend zu den Kationen-Elektrolytzusätzen).

Dies ist besonders vorteilhaft in bezug darauf, daß verschiedene Publikationen nicht das Natrium per se, sondern das Chloridsalz des Natriums für die Begünstigung des Bluthochdrucks verantwortlich machen. Darüber hinaus sind Nierenerkrankungen häufig mit der Hyperchloridämie assoziiert.

Die Verwendung der beschriebenen Elektrolytsalze der alpha-Ketosäuren, resultierend in einem geringeren Chloridionenbedarf in der fertigen Dialysierlösung, vermindert also die Bluthochdruckgefahr bei entsprechend gefährdeten Patienten. Im Gegensatz zu herkömmlichen Infusions- und Injektionslösungen, mit einem Chloridanteil von 98 bis 107 mmol/l, ist es durch die erfindungsgemäße Verwendung der neuen Infusions- und Injektionslösung möglich, nicht nur die bisher eingesetzten Chloridkonzentrationen zu verwenden, sondern auch alle beliebigen niedrigeren Chloridkonzentrationen, bis hin zu chloridfreien Infusions- und Injektionslösungen.

Zusätzlich können die neuen Infusions- und Injektionslösungen andere Carbonsäuren oder deren Salze, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Succinat, Laktat, Acetat, Fumarat, Malat, Citrat oder Isocitrat, in einer Konzentration von 0,5 bis 30 g/l enthalten.

Die neue Infusions- und Injektionslösung kann auch zusätzlich alpha-Hydroxycarbonsäuren oder deren Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze enthalten, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Hydroxyphenylpyruvat, Hydroxybutyrat und Hydroxypropionat, insbesondere DL-2-Hydroxy-4-methyl-thiobutyrate.

Die erfindungsgemäße Infusions- und Injektionslösung kann gewünschtenfalls auch übliche Zusatzstoffe und Hilfsstoffe in pharmakologisch wirksamen Mengen enthalten. Beispiele üblicher Zusatzstoffe und Hilfsstoffe sind Hormone, wie Insulin oder Erythropoetin, Vitamine, Antioxidantien oder Konservierungsstoffe.

Die neuen Infusions- und Injektionslösungen eignen sich außer der Verwendung bei niereninsuffizienten Patienten auch vorzüglich bei anderen Erkrankungsformen, bei denen die Applikationen bestimmter Aminosäuren kontraindiziert ist oder Stickstoff-Stoffwechselstörungen vorliegen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der vorliegenden Erfindung:

Beispiel 1

In einem Liter Wasser von Injektionsqualität wird eine erfindungsgemäße Infusions- und Injektionslösung hergestellt. Diese Lösung enthält in einem l Wasser 15 g alpha-Ketoglutarensäure und 7,5 g Pyruvat als nutritiv wirksame Substanzen zur Proteinbiosynthese, Glukose als Energielieferant und Elektrolytsalze in Form des Chlorids.

Zusammensetzung:

| | |
|--------------------|--------------|
| Na ⁺ | 50,0 mmol/l |
| Ca ⁺⁺ | 2,5 mmol/l |
| Mg ⁺⁺ | 2,5 mmol/l |
| K ⁺ | 15,0 mmol/l |
| Zn ⁺⁺ | 0,04 mmol/l |
| Cl ⁻ | 75,04 mmol/l |
| alpha-Ketoglutarat | 15,0 g/l |
| Pyruvat | 7,5 g/l |
| Glukose | 220,0 g/l |

Der theoretische Brennwert dieser Lösung beträgt 4138 kJ.

Der saure pH-Wert dieser Lösung kann gewünschtenfalls durch teilweise Substitution von NaCl durch NaOH oder durch Hinzufügen von HCl exakt eingestellt werden, z. B. auf pH 7,4. Dadurch kann eine entsprechende geringfügige Änderung der Chloridionenkonzentration erfolgen. Die so hergestellte Lösung wird nach den für die Produktion von Infusions- und Injektionslösungen bekannten Verfahren steril filtriert in Plastikbeutel, Plastikflaschen oder Glasflasche abgefüllt und hitzesterilisiert.

Beispiel 2

Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch mit der Ausnahme, daß zusätzlich 2 g alpha-Ketosuccinat als weitere nutritiv wirksame Substanz eingesetzt wurden.

Zusammensetzung:

| | |
|--------------------|--------------|
| Na ⁺ | 50,0 mmol/l |
| Ca ⁺⁺ | 2,5 mmol/l |
| Mg ⁺⁺ | 2,5 mmol/l |
| K ⁺ | 15,0 mmol/l |
| Zn ⁺⁺ | 0,04 mmol/l |
| Cl ⁻ | 75,04 mmol/l |
| alpha-Ketoglutarat | 15,0 g/l |
| Pyruvat | 7,5 g/l |
| alpha-Ketosuccinat | 2,0 g/l |
| Glukose | 220,0 g/l |

Der theoretische Brennwert dieser Lösung beträgt 4171 kJ.

Beispiel 3

Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch mit der Ausnahme, daß als nutritiv wirksame Substanzen, die die Proteinbiosynthese positiv beeinflussen folgende alpha-Ketocarbonsäuren eingesetzt wurden:

| | |
|----------------------------------|----------|
| alpha-Ketoglutarat | 7,5 g/l |
| Pyruvat (alpha-Ketopropionsäure) | 10,0 g/l |
| alpha-Ketosuccinat | 4,5 g/l |
| 3-Methyl-alpha-Ketovaleriansäure | 4,0 g/l |
| 4-Methyl-alpha-Ketovaleriansäure | 6,0 g/l |
| 3-Phenylpyruvat | 4,0 g/l |
| 3-Methyl-alpha-Ketobuttersäure | 8,75 g/l |
| alpha-Ketoadipinsäure | 4,5 g/l |
| alpha-Ketobuttersäure | 4,5 g/l |
| Hydroxy-Phenylpyruvat | 5,0 g/l |

BEST AVAILABLE COPY

Zusammensetzung:

| | | |
|----------------------------------|--------------|----|
| Na ⁺ | 50,0 mmol/l | |
| Ca ⁺⁺ | 2,5 mmol/l | |
| Mg ⁺⁺ | 2,5 mmol/l | |
| K ⁺ | 15,0 mmol/l | 5 |
| Zn ⁺⁺ | 0,04 mmol/l | |
| Cl ⁻ | 75,04 mmol/l | |
| alpha-Ketoglutar säure | 7,5 g/l | |
| Pyruvat (alpha-Ketopropionsäure) | 10,0 g/l | 10 |
| alpha-Ketosuccinat | 4,5 g/l | |
| 3-Methyl-alpha-Ketovaleriansäure | 4,0 g/l | |
| 4-Methyl-alpha-Ketovaleriansäure | 6,0 g/l | |
| 3-Phenylpyruvat | 4,0 g/l | |
| 3-Methyl-alpha-Ketobuttersäure | 8,75 g/l | 15 |
| alpha-Ketoadipinsäure | 4,5 g/l | |
| alpha-Ketobuttersäure | 4,5 g/l | |
| Hydroxy-Phenylpyruvat | 5,0 g/l | |
| Glukose | 220,0 g/l | 20 |

Der theoretische Brennwert dieser Lösung beträgt 4743 kJ.

Beispiel 4

Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch mit der Ausnahme, daß als nutritiv wirksame Substanzen, die die Proteinbiosynthese positiv beeinflussen, folgende alpha-Ketocarbonsäuren eingesetzt wurden:

| | | |
|--|---------|----|
| 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat ⁻ | 2,0 g/l | |
| 4-Methyl-alpha-Ketovalerianat ⁻ | 3,0 g/l | 30 |
| 3-Methyl-alpha-Ketobutyrat ⁻ | 4,5 g/l | |

Glukose und Elektrolytkonzentration entsprechen den Angaben in Beispiel 1.

Der theoretische Brennwert dieser Lösung beträgt 3921 kJ.

Beispiel 5

In einem Liter Wasser von Injektionsqualität wird eine erfindungsgemäße Infusions- und Injektionslösung hergestellt. Diese Lösung enthält in einem l Wasser folgende alpha-Ketosäuren und zusätzlich Aminosäuren als nutritiv wirksame Substanzen zur Proteinbiosynthese und Elektrolytsalze in Form des Chlorids. Diese Lösung ist hervorragend geeignet, langfristig eine Proteinbiosynthese bei parenteraler Ernährung sicherzustellen, bei im Gegensatz zu herkömmlichen Aminosäurenlösungen stark vermindertem Stickstoffanteil (von insgesamt 11 Aminosäuren wurden 8 durch ihre Ketoanalogen substituiert). Die Lösung eignet sich somit vorzüglich für z. B. niereninsuffiziente Patienten.

Zusammensetzung:

| | | |
|--|--------------|----|
| Na ⁺ | 50,0 mmol/l | |
| Ca ⁺⁺ | 2,5 mmol/l | |
| Mg ⁺⁺ | 2,5 mmol/l | 50 |
| K ⁺ | 15,0 mmol/l | |
| Zn ⁺⁺ | 0,04 mmol/l | |
| Cl ⁻ | 75,04 mmol/l | |
| 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat ⁻ | 4,0 g/l | 55 |
| 4-Methyl-alpha-Ketovalerianat ⁻ | 6,0 g/l | |
| 3-Methyl-alpha-Ketobutyrat ⁻ | 9,0 g/l | |
| alpha-Ketoadipat | 6,6 g/l | |
| 3-Phenylpyruvat | 5,1 g/l | |
| alpha-Ketobutyrat | 4,4 g/l | 60 |
| alpha-Ketosuccinat | 12,0 g/l | |
| Pyruvat | 15,0 g/l | |
| L-Tryptophan | 2,0 g/l | |
| L-Histidin | 3,0 g/l | |
| L-Methionin | 4,2 g/l | 65 |
| Malat | 6,2 g/l | |

Der theoretische Brennwert dieser Lösung beträgt 1390 kJ.

Patentansprüche

1. Wäßrige Infusions- und Injektionslösung zur intravenösen Verabreichung, **gekennzeichnet durch** einen Gehalt wenigstens einer physiologischen metabolisierbaren alpha-Ketocarbonsäure oder einem Gemisch solcher alpha-Ketocarbonsäuren als nutritiv wirksame Substanz, ausgewählt aus der Gruppe alpha-Ketoglutarat, Pyruvat, alpha-Ketosuccinat, alpha-Ketoadipat, 3-Methyl-alpha-Ketobutyrat, 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat, 4-Methyl-alpha-Ketovalerianat, 3-Phenylpyruvat oder Mercaptopyruvat, vorzugsweise aus der Gruppe alpha-Ketoglutarat, Pyruvat oder alpha-Ketosuccinat, in einer Konzentration von 1 bis 500 g/l und einen Brennwert im Bereich von 100 bis 10 000 kJ/l und gegebenenfalls weitere Zusätze.

2. Lösung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die alpha-Ketocarbonsäuren als nutritiv wirksame Substanz in Form von Calcium-, Kalium-, Magnesium- oder Natriumsalze dieser Ketocarbonsäuren, vorzugsweise Natriumsalze, eingesetzt werden.

3. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie die alpha-Ketocarbonsäuren in einer Menge von 5 bis 250 g/l, vorzugsweise 10 bis 100 g/l enthält.

4. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert 4,8 bis 8,4 beträgt.

5. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Elektrolyte, vorzugsweise Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und Zink, in für Infusionslösungen üblichen Konzentrationen, und bis 250 mmol/l Ionen ausgewählt aus der Gruppe Lactationen und Acetationen, und bis 1500 mmol/l Bicarbonationen und den entsprechenden Rest an Chloridionen enthält.

6. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines Gemisches das alpha-Ketosäurengemisch der Konzentration von 1 bis 500 g/l die folgenden alpha-Ketosäuren in den folgenden relativen Mengen enthält:

| | |
|-------------------------------|--------------------------|
| alpha-Ketoglutarat | 0 bis 45 Gew.-Teile |
| Pyruvat (alpha-Ketopropionat) | 0 bis 45 Gew.-Teile |
| alpha-Ketosuccinat | 0 bis 45 Gew.-Teile |
| 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat | 6 bis 9 Gew.-Teile |
| 4-Methyl-alpha-Ketovalerianat | 9 bis 13,5 Gew.-Teile |
| 3-Phenylpyruvat | 0 bis 9,5 Gew.-Teile |
| 3-Methyl-alpha-Ketobutyrat | 13,5 bis 20,5 Gew.-Teile |
| alpha-Ketoadipat | 0 bis 10 Gew.-Teile |
| alpha-Ketobutyrat | 0 bis 10 Gew.-Teile |

worin das Verhältnis der alpha-Ketosäuren 3-Methyl-alpha-Ketobutyrat : 4-Methyl-alpha-Ketovalerianat : 3-Methyl-alpha-Ketovalerianat 2,25 : 1,5 : 1 beträgt.

7. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich ein Carbon säuresalz, ausgewählt aus der Gruppe Succinat, Fumarat, Laktat, Acetat, Malat, Citrat oder Isocitrat, in einer Konzentration von 0,5 bis 80 g/l enthält.

8. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich ein alpha-Hydroxycarbonsäuresalz, vorzugsweise ausgewählt aus den Gruppen Hydroxyphenylpyruvat, Hydroxybutyrat und Hydroxypropionat, insbesondere DL-2-Hydroxy-4-methyl-thiobutyrat enthält.

9. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich 0,5 bis 20 Gew.-% Aminosäuren enthält.

10. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich 0,2 bis 40 Gew.-% wasserlösliche Kohlenhydrate als weitere nutritiv wirksame Substanzen, vorzugsweise Glukose, Fruktose, Galaktose, Sorbit, Xylit, Mannit, Hydroxyethylstärke, Dextrane oder Glukosepolymere enthält.

11. Lösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich 10 bis 500 mg/l Vitamine, den Proteinstoffwechsel beeinflussende Hormone in physiologisch wirksamer Menge und/oder Fette oder Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 300 g/l und/oder Peptide in einer Konzentration von 0 bis 200 g/l enthält.

BEST AVAILABLE COPY